

Orlistat Tedavisinin Serum A, E, C Vitamini Düzeylerine ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri

EFFECTS OF ORLISTAT THERAPY ON SERUM LEVELS OF VITAMINS A, E, C AND OXIDATIVE STRESS

Yusuf ÖZKAN*, Hasan GÜNEY**, Süleyman Serdar KOCA**, Fikret KARATAŞ***, Emir DÖNDER****

* Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

** Arş.Gör.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya AD,

**** Prof.Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Obez bireylerde 12 haftalık orlistat kullanımının A, E ve C vitamini düzeylerine etkilerini, ayrıca oksidatif stresten sonra artan ve lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan malondialdehid (MDA) düzeyine olan etkisini araştırmak.

Materyal ve Metod: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve zayıflamak isteyen 30 gönüllü olgu (yaşları 20 yıl ve üzeri, 26 kadın, 4 erkek ve VKİ \geq 30 olan) çalışmaya alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo ve VKİ'leri ölçüldü. Tam kan sayımları, kan biyokimyasal parametreleri ve lipid analizleri değerlendirildi. Serum A, E, C vitamini düzeyleri ve MDA analizleri yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) ile ölçüldü. Her bir katılımcıya boy uzunluklarına göre olmaları gereken kiloları üzerinden 24 kalori/kg'lık diyet ile birlikte orlistat (günde üç kez 120 mg) başlandı. On iki haftanın sonunda, çalışma başlangıcında bakılan bütün parametrelerin kontrolleri yapıldı.

Bulgular: Orlistat ile 12 haftalık tedavi sonrası ortalama kilo ($p<0.05$), VKİ'i ($p<0.05$), total kolesterol ($p<0.05$), LDL-kolesterol ($p<0.05$) ve trigliserid ($p<0.05$) düzeyleri anlamlı olarak azaldı, HDL-kolesterol düzeyi ise anlamlı olarak arttı ($p<0.05$). A, E ve C vitamini düzeyleri anlamlı olarak azaldı ($p=0.000$). MDA düzeyi ise anlamlı olarak arttı ($p=0.000$). Vitamin A, E ve C düzeylerindeki azalma ile MDA düzeyindeki artış arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi.

Sonuç: 12 haftalık orlistat tedavisi ile A, E, ve C vitamin düzeyleri tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak azaldı, MDA düzeyi ise anlamlı olarak arttı. Bu yüzden orlistat ile uzun süreli tedavi edilmesi planlanan obez bireylerde vitamin A, E ve C düzeylerinin yakından takip edilmesi ve gerektiğinde bu vitaminleri içeren bir tedavinin verilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obesite, Orlistat, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Malondialdehid

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:464-470

Summary

Objective: To evaluate the effects of Orlistat treatment for 12 weeks on the levels of vitamin A, E and C as well as on the level of malondialdehyde (MDA) which increase due to oxidative stress and which is one of the end products of lipid peroxidation.

Materials and Methods: 30 volunteer people (26 female and 4 male people who were older than 20; body-mass indexes equals to or greater than 30) recruited to the study who were being followed in Internal medicine department of Medical School of Fırat University and who want to lose weight. The patients underwent physical examination. Their length, weight and body-mass indexes (BMI) were measured. Their whole blood counts, blood biochemical parameters and lipid analyses were evaluated. Serum levels of vitamins A, E and C and serum MDA levels were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC). All of the participants were begun a diet of 24 Cal/kg as determined by their ideal body weight with Orlistat treatment (120 mg three times daily). At the end of study period of 12 weeks, all of the parameters initially studied were controlled again.

Results: Mean weight ($p<0.05$), BMI ($p<0.05$), total cholesterol level ($p<0.05$), LDL-cholesterol level ($p<0.05$) and triglyceride levels ($p<0.05$) decreased significantly after the study period of 12 weeks whereas HDL-cholesterol level raised significantly ($p<0.05$). Serum levels of vitamins A, E and C decreased significantly ($p = 0.000$). Serum MDA level decreased significantly ($p = 0.000$). A negative correlation was observed between decrease in the serum levels of vitamins A, E and C and increase in serum level of MDA.

Conclusion: Serum levels of vitamins A, E and C decreased significantly after Orlistat treatment for 12 weeks compared to the initial values whereas serum MDA level rose significantly. Thus, we consider that the serum levels of vitamins A, E and C levels should be followed closely in whom a long-term Orlistat treatment scheduled and those who are receiving such a long-term Orlistat treatment should be given a treatment containing these vitamins when necessary.

Key Words: Obesity, Orlistat, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, and Malondialdehyde

T Klin J Med Sci 2003, 23:464-470

Son zamanlarda, ciddi sağlık problemlerine neden olmasından dolayı obezite mutlaka tedavi edilmesi gereken hastalıklar arasına alınmıştır (1). Diğer hastalıklardan farklı olarak, obezitenin tedavisi çok uzun süreli, süreklilik gerektiren ve kişinin kararlı ve etkin olarak katılımını zorunlu kılan bir özellik taşır (2). Tetrahidrolipstatin (Orlistat), Streptomyces toxytricini tarafından üretilen lipstatinin kimyasal olarak sentezlenmiş hidrojenize türevidir. Bu madde gastrik, pankreatik ve karboksil ester lipazın güçlü bir inhibitörüdür. Oral yolla verildiğinde ince barsak lümeninde etki göstererek trigliserid hidrolizini azaltır. Diyetteki yağın emiliminde doza bağımlı bir azalma oluşturur (3,4).

Kilo vermenin büyük yararlarının yanında tedavi için kullanılan ajana bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülmektedir. Orlistat tedavisinde yan etki olarak; akışkan dışkılama, karın ağrısı, gazla birlikte gaita sızıntısı, ani dışkılama, gaita inkontinansı ve uzun süre kullanımlarda yağda eriyen (A,D,E,K) vitaminlerde azalma görülebilmektedir (5,6).

Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek reaktif kimyasal ürünlerdir (7). Serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış veya antioksidan savunma sisteminde azalmadan kaynaklanan oksidatif stres organizmada bir takım istenmeyen olayların ortaya çıkmasına neden olabilir (8,9). Serbest radikallerin zararlarını en aza indirmek için serbest radikallerden daha az reaktif bileşikler oluşturan antioksidanları içeren karmaşık bir defans sistemi vardır. Hücreler oksidatif hasara karşı vital fonksiyonlarını glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon redüktaz ve A, E, C vitaminleri içeren bir sistem yardımı ile sürdürmektedir (10,11). Orlistat tedavisine bağlı olarak A ve E vitamin seviyelerinin düşmesi antioksidan sistemde bir zayıflama meydana getirebilir. Antioksidan sistemin zayıflaması vitamin C düzeyinde bir azalma ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyinde de artış ile kendini gösterebilir.

Plazma MDA konsantrasyonu enzimatik olmayan oksidatif lipid peroksid parçalanması sonu-

cu oluşmaktadır. MDA proteinlerin amino gruplarına, fosfolipidler veya nükleik asitlere bağlanarak toksik etkilerini gösterir. Oksidatif stresin arttığı durumlarda plazma MDA düzeyi de artmaktadır (12). Obez bireylerde oksidatif stresin arttığı yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (13-20).

Biz bu çalışmamızda obez bireylerde 12 hafta orlistat kullanımının A, E ve C vitamini düzeylerine etkilerini, ayrıca oksidatif stresin arttığı durumlarda düzeyi yükselen ve lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan MDA düzeyine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2002-Haziran 2002 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran, VKİ'yi 30'un üzerinde (Ortalama VKİ 36.5±5.01), obezite probleminden yakınıp kilo vermek isteyen, yaşları 20-60 yıl arasında (Ortalama yaş 40.50±10.30) olan 30 gönüllü olgu (26 kadın, 4 erkek) çalışmaya alındı. Olgulara çalışmanın nasıl yürütüleceği, tedavi ve kullanılacak ilaçla ilgili bilgiler verildi ve onayları alındı.

Çalışmaya alınan olguların obezite ve eşlik eden diğer problemler ile ilgili öyküleri öğrenildi. Obeziteye ailesel yatkınlık ve obeziteye hazırlayıcı nedenler sorgulandı. Birlikte varolan hastalıklar ve bu hastalıkları ile ilgili aldıkları tedavilere yönelik bilgiler öğrenildi.

Nedeni açıklanamayan taşikardisi (100/dk üzerinde) ve aritmisi olanlar, hipotiroidizm, Cushing sendromu veya konjenital sendromlardan herhangi birisine ikincil obezitesi olanlar, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, ileri derecede kalp yetmezliği tanısı almış olanlar, üst sınırın iki katı yükseklikte karaciğer enzim düzeyi bulunanlar, önemli nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, hormon replasman tedavisi ve steroid tedavisi almakta olanlar ve zayıflama amaçlı gastroplastisi ve intestinal by-pass operasyonu olanlar, gebe kalmayı düşünenler, emziren anneler, yakın bir zaman içinde zayıflama amaçlı tedavi alanlar ve son 3 ay içinde 3 kg'dan fazla kilo verenler, 65 yaşın üzerinde veya 19 yaşın altında olanlar, izlem süresince kontrollere düzenli

olarak gelmesine ve diyet yapmasına engel bir durumu bulunanlar çalışmaya alınmadılar.

Tüm katılımcıların fizik muayeneleri yapıldı. Kiloları ve boy uzunlukları ölçülüp, VKİ'leri hesaplandı. Bel çevresi, kişi ayakta dururken iç çamaşırları üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda ve alt kaburga kenarları ile krista iliakalar ortasındaki bir düzeyden; kalça çevresiyle büyük torakanterler üzerinden mezür ile ölçüldü. Bel-kalça oranları (BKO) hesaplandı. Hata payını azaltmak açısından ölçümler hep aynı kişi tarafından aynı tartı aleti ve mezür kullanılarak yapıldı.

Olguların tam kan sayımları ve kan biyokimyasalarına AU600 otoanalizör ile bakıldı. Lipid analizleri ise olympus 600 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak saptandı. İskemik kalp hastalığı ve aritmiler açısından elektrokardiyografileri çekildi. Olguların serum A ve E vitamini analizleri yüksek performanslı likid kromatografisi (HPLC) ile E vitamini 296 nm ve A vitamini 326 nm dalga boyunda ODS-280 A 5 µ(25 cm x 4.6 mm) kolonu ve metanol: asetonitril: klorofor (47: 42: 11) hareketli fazında akış hızı 1 ml/dk olacak şekilde analizlendi (21,22). C vitamini analizleri de HPLC yöntemiyle 246 nm dalga boyunda akış hızı 1 ml/dk Li-60 (25 cm x 4.6 mm) kolonu kullanılarak yapıldı (23, 24). Olguların serum örneklerinde lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan serum MDA düzeyleri yine HPLC yöntemi ile 254 nm dalga boyunda Techopak 10 µ C-18 (25 cm x 3.9 mm) kolonu kullanılarak akış hızı 1.5 ml/dk hızında yapıldı (25, 26).

Olgulara orlistat 120 mg'lık kapsülden günde 3 kez yemek aralarında kullanmaları öğütlendi. İlaç ile birlikte kalorisi kısıtlanmış zayıflama diyeti verildi. Verilecek kalori miktarı hesaplanırken, boy uzunluklarına göre olmaları gereken kiloları üzerinden 24 kalori/kg'lık diyet verildi. Olgulara diyet mümkün olduğu kadar uymaları önerildi. Diyet konusunda sıkıcı olmamak için diyet değişim listeleri verildi. Olgulara zorlanmadan uygulayabilecekleri egzersiz önerilerinde de bulunuldu.

Çalışma 4 hafta arayla olguların kontrolleri yapılarak toplam 12 hafta sürdürüldü. Olguların ilaç, diyet ve egzersiz önerilerine uyup uymadıkları ve tedavi ile ilgili yakınmalarının var olup

olmadığı sorgulandı. Oniki haftanın sonunda, çalışma başlangıcında bakılan bütün parametrelerin kontrolleri yapıldı. Başlangıçtaki değerler ile son değerler arasında istatistiksel anlamlı farkın olup olmadığı paired sample t-testi ile incelendi. En düşük anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kabul edildi. Tüm değerler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 30 obez olgunun tamamı 12 haftalık orlistat tedavisini çok iyi tolere etti. Yedi olgumuzda tedavi başlangıcında akışkan dışkılama, karın ağrısı gibi yan etkiler gözlenmesine rağmen bu şikayetler uygun diyet ayarlamaları ile 2 hafta içinde düzeldi. Bu yan etkiler hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde değildi.

12 haftalık kalorisi kısıtlanmış diyet ile birlikte orlistat kullanan obez bireylerde, kilo, VKİ, BKO, Total kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid düzeylerindeki azalma, HDL kolesterol düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). Çalışma grubundaki olguların tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası ölçülen parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 12 hafta orlistatla tedavi edilen olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi Öncesi (n=30)	12 Haftalık Tedavi Sonrası (n=30)	P
Kilo (kg)	93.50 ± 11.50	87.00 ± 11.30	p<0.05
VKİ [kg/(m) ²]	36.50 ± 5.00	33.90 ± 5.00	p<0.05
BKO	0.88 ± 0.06	0.87 ± 0.05	p<0.05
TA Sistolik (mmHg)	132.29 ± 18.98	128.23 ± 25.27	p>0.05
TA Diastolik (mmHg)	85.52 ± 11.64	83.08 ± 14.87	p>0.05
Nabız (Atım/dk)	80.41 ± 7.33	80.50 ± 8.13	p>0.05
AST (u/l)	24.91 ± 7.32	22.50 ± 6.98	p>0.05
ALT (u/l)	26.52 ± 10.90	24.32 ± 8.84	p>0.05
Üre (mg/dl)	24.20 ± 6.24	25.50 ± 7.08	p>0.05
Kreatin (mg/dl)	0.81 ± 0.14	0.89 ± 0.16	p>0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	211.94 ± 43.07	193.35 ± 35.57	p<0.05
HDL Kolesterol (mg/dl)	41.00 ± 8.54	50.08 ± 10.66	p<0.05
LDL Kolesterol (mg/dl)	130.88 ± 36.86	120.32 ± 30.58	p<0.05
Trigliserid (mg/dl)	163.26 ± 77.34	140.08 ± 65.49	p<0.05

Tablo 2. 12 hafta orlistatla tedavi edilen olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen serum vitamin ve mda düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	12 Haftalık		P
	Tedavi Öncesi (n = 30)	Tedavi Sonrası (n = 30)	
E Vitamini (µ gr/ml)	7.79 ± 3.12	3.09 ± 1.63	P=0.000
A Vitamini (µ gr/ml)	2.30 ± 0.85	0.44 ± 0.53	P=0.000
C Vitamini (µ gr/ml)	18.20 ± 4.83	13.36 ± 3.81	P=0.000
MDA (nmol/ml)	2.63 ± 0.89	5.20 ± 1.36	P=0.000

Tablo 3. 12 haftalık orlistat tedavisinden sonra MDA düzeyleri ile vitamin A, E ve C düzeyleri arasındaki korelasyon.

	Vitamin A	Vitamin E	Vitamin C
MDA	n:30	n:30	n:30
	r = -0.591	r = -0.529	r = -0,573
	p = 0.003	p = 0.009	p = 0.004

Orlistat ile 12 haftalık tedavi sonrası A vitamini, E vitamini ve C vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu (p=0.000). MDA düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı (p=0.000) artış görüldü. Tedavi başlangıcında MDA ile vitamin A, E ve C düzeyleri arasında bir korelasyon yok iken tedavi sonrasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi (sırası ile r:-0,591 p:0.003, r:-0,529 p:0.009, r:-0,573 p:0.004). Çalışma grubundaki olguların tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası ölçülen serum A, E, C vitamini ve MDA düzeyleri Tablo 2’de, aradaki korelasyon ise Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tartışma

Orlistat son yıllarda obezite tedavisinde kullanılmaya başlanan bir antiobezite ilacıdır. Orlistat ile yapılan kısa ve uzun süreli çalışmalarda plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda kan lipid düzeylerini olumlu olarak etkilediği bildirilmektedir (27-32). Bizim çalışmamızda üç aylık tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre

anlamlı bir kilo kaybı görüldü. Kan lipid parametreleri incelendiğinde serum total kolesterolü, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalma, HDL kolesterol ise artış görüldü. Bizim sonuçlarımız literatür (27-32) bilgileri ile benzerlik göstermektedir.

Obezite tedavisinde kullanılan ajanlarla ilgili önemli bir konu ciddi sistemik yan etki potansiyellerinin olmasıdır. Orlistat gastrointestinal lipazlara etkili olduğu için ve sistemik dolaşıma minimal geçtiğinden sistemik yan etkilerinin göz ardı edilebileceği bildirilmektedir. Lars Sjostrom ve arkadaşları 2 yıllık orlistat tedavisinden sonra sadece birkaç hastanın plazmasında ölçülebilir, fakat çok az miktarda değişmemiş orlistat konsantrasyonları olduğunu gösterdiler (33). Bu bulgularda orlistatın iki yıllık tedaviden sonra birikim olmadan, düşük bir sistemik emilimi olduğunu göstermektedir. Orlistatın farmakolojik etkisine bakılarak değerlendirildiğinde gastrointestinal yan etkileri olabileceği açıktır. Yapılan çalışmalarda plaseboya göre orlistat gruplarında GİS yan etkilerinin sıklığı daha yüksektir. Fakat bu yan etkiler genelde tedavinin başlangıcında ve ciddi olmayan yan etkiler olarak bildirilmektedir (27-32). Bizim çalışmamızda da 7 hastada GİS yan etkiler gözlemlendi, fakat bunlar tedaviyi bırakacak düzeyde değildi ve diyet ayarlaması ile iki haftada düzeldi.

Orlistat etki mekanizmasına bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin düzeylerini etkileyebilir (5,6). Van Gaal LF (34) ve arkadaşları altı aylık orlistat tedavisinde A, D, E vitaminleri ve beta karotenin ortalama değerlerinin klinik referans aralığında kaldığını ve çok az hastada replasman tedavisine ihtiyaç olduğunu rapor ettiler. Lars Sjostrom ve arkadaşları orlistat tedavisi ile A, D, E vitaminleri ve beta karotenin plazma konsantrasyonlarında düşme olduğu, ama daha sonra stabil seyrederek normal referans aralığında kaldığını rapor ettiler. Bu çalışmada bir yıl sonunda orlistat grubunda 41 hastada (n=343), placebo grubunda 18 (n=340) hastada iki veya daha fazla düşük vitamin konsantrasyonları tespit edildi (33).

Michael H. Davidson ve arkadaşları (30) iki yıllık orlistat tedavisinin yağda eriyen vitaminlerin ve beta-karotenin kan düzeylerinde düşüş olmakla birlikte referans değerlerinin içinde kaldığı rapor ettiler. Bu çalışmada özellikle D ve E vitamin düzeyi orlistat grubunda plaseboya oranla anlamlı bir şekilde azaldı. Fakat ortalama serum düzeyleri referans aralığında kaldı. İki yıl boyunca orlistat tedavisi alan hastaların %14'ünde plasebo grubunun ise %6.5'inde vitamin desteğine ihtiyaç duyuldu. Çalışmaların çoğunda yağda eriyen vitaminlerin düzeylerinde azalma olmakla birlikte normal referans aralığında kaldığı bildirilmektedir. Myara ve arkadaşları normotansif nondiyabetik obez bireylerde LDL'nin çok daha hızlı okside olduğunu ve vitamin E düzeyinin düşük olduğunu bildirdiler (19). Leonhart ve arkadaşları orlistatla tedavi edilen hastalarda yağda eriyen vitaminlerin serum düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesini ve gerektiğinde düşük olanların replase edilmesini önermektedir (35). Bizim çalışmamızda yağda eriyen A ve E vitamin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak azalma oldu. Fakat bu vitaminlerin azlığına bağlı herhangi bir eksiklik bulgusu hastalarımızda görülmedi.

Prazny ve arkadaşları obez bireylerde non obez bireylerle karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterdiler (36). Özata ve arkadaşları (11) ile Olusi SO (16) obezitenin oksidatif strese neden olduğunu rapor ettiler. Dandona ve arkadaşları (37) obezitede lipid peroksidasyonunda normal bireylere göre artış olduğu ve düşük kalorili diyetle (1000 cal/gün) meydana gelen kilo kaybının lipid peroksidasyonunu azalttığını rapor ettiler. Beltowski J (38) ve arkadaşları diyetin indüklediği obesiteye bağlı olarak serum thiobarbituric acid reaktif substans (TBARS) düzeylerinin arttığını ve lipid peroksidasyonunda artış olduğunu bildirdiler.

Olisi SO, vücut kitle indeksindeki artışla birlikte plazma MDA düzeylerinde artış, SOD ve GSH-Px düzeylerinde azalma olduğunu rapor etti. Dobrian ve arkadaşları obez ratlarda 10 haftalık diyetin eritrosit SOD ve GSH-Px aktivitesinde artış meydana getirdiğini gösterdiler (16). Moor ve Burgos (39) erişkin obezlerde antioksidan

düzeylerin azaldığını, Kuno ve arkadaşları (14) obez kızlarda, Decsi (40) ve arkadaşları obez erkek çocuklarda antioksidan düzeylerin azaldığını bildirdiler. Bizim çalışmamızda antioksidan sistem içerisinde yer alan A, E ve C vitaminlerinin düzeyi tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldı.

Biz çalışmamızda obez bireylerde 12 haftalık tedavi sonrasında MDA değerlerini tedavi öncesi düzeyine göre anlamlı olarak yüksek bulduk. MDA artışı ile Vitamin A, E ve C düzeylerindeki azalma arasında negatif korelasyonun olması C vitamini düzeyindeki azalmanın oksidatif strese bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Obezite yada kilo verme ile vitamin C düzeyleri arasında bir değişiklik olup olmadığını bildiren herhangi bir literatür bilgisine ulaşamadık. Bizim kontrol grubumuzun olmaması büyük bir eksiklik olarak görülmektedir. Bu konunun daha ileri ve kontrol grubu olan bir çalışma ile doğrulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak 12 haftalık orlistat tedavisi ile A, E, ve C vitamin düzeylerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak azalma, MDA düzeylerinde ise artış olmaktadır. Obezitenin oksidatif stresi artırdığı bilinmektedir. Serbest radikallerin üretimindeki artış ve/veya antioksidan defansta azalmadan kaynaklanan oksidatif stres, normal metabolizma ve fizyolojinin disregülasyonuna ve biyolojik makromoleküller üzerine şiddetli zarar verici etkilere neden olmaktadır (11). Orlistat tedavisi ile MDA düzeylerinin artması, antioksidan olarak bilinen A, E ve C vitamin düzeylerinin azalması sonucu ortaya çıkan oksidatif stres bu tedaviyi alan bireylerde zararlı etkiler ortaya çıkarabilir. Bu yüzden orlistat ile uzun süreli tedavi edilmesi planlanan obez bireylerde A, E ve C vitamin düzeylerinin yakından takip edilmesi ve gerektiğinde bu vitaminleri içeren bir tedavinin verilmesi uygun olur düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kurchied T, Lauterbach K. The cost implications of obesity for health care and society. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998; 22:3-6.
2. Copeland PG. Emerging Management strategies for obesity. *Internal Journal of obesity and Related Metabolic Disorders* 1998; 22:5-20.

3. Hauptman JB, Jennet FS, Hartmann D. Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0647 (tetrahydrolipstatin). *Am J Clin Nutr* 1992 Jan; 55 (1Suppl): 309-13.
4. Zhi J, Melina AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, Patel IH. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994 Jul; 56 (1): 82-5.
5. Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Jul; 36 (7):647-53.
6. Zhi J, Melia AT, Koss-Twardy SG, Arora S, Patel IH. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the pharmacokinetics of beta-carotene in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Feb; 36 (2):152-9.
7. Sohol RS. The free radical hypothesis of aging. An appraisal of the current status. *Aging* 1993; 5:3-17.
8. Knight JA. Free radicals: Their history and current status in aging and disease. *Ann Clin Lab Sci* 1998 Nov-Dec; 28 (6): 331-46.
9. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999 Feb; 49 (2):91-102.
10. Aaseth J, Norsth T and Copper In: L. Friberg, G.F. Nordberg and V.B. Vouk, Editors, *Handbook on the toxicology of metals*, Elsevier Publishing, New York, (1986): 233-49 Volume II.
11. Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Yavuz Sanisoğlu S, Bolu E, Yılmaz MI, Sayal A, Isimer A, Ozdemir IC. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002 Nov; 35 (8):627-31.
12. Frei B. *Natural Antioxidants in Human Health and Disease*. Academic Press 1994.
13. Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, De Leeuw IH. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995 Sep; 19 Suppl 3:21-6.
14. Kuno T, Hozumi M, Morinobu T, Murata T, Mingci Z, Tamai H. Antioxidant vitamin levels in plasma and low density lipoprotein of obese girls. *Free Radic Res* 1998 Jan; 28 (1): 81-6.
15. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, Armstrong D. Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol* 2001 Aug 15; 154(4):348-56.
16. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Sep; 26 (9): 1159-64.
17. Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, Packer L. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002 Aug 1; 156 (3):274-85.
18. Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ; Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Mar 1; 23 (3): 434-9.
19. Myara I, Alamowitch C, Michel O, Heudes D, Bariety J, Guy-Grand B, Chevalier J. Lipoprotein oxidation and plasma vitamin E in nondiabetic normotensive obese patients. *Obes Res* 2003 Jan; 11 (1):112-20.
20. Mutlu-Turkoglu U, Oztezcan S, Telci A, Orhan Y, Aykac-Toker G, Sivas A, Uysal M. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med* 2003 Feb; 2 (4):171-4.
21. Cetinkaya N, Ozcan H. Investigation of seasonal variations in cow serum retinol and beta-carotene by high performance liquid chromatographic method. *Comp Biochem Physiol A* 1991; 100 (4):1003-8.
22. Catignani GL, Bieri JG. Simultaneous determination of retinol and alpha-tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography. *Clin Chem* 1983 Apr; 29 (4):708-12.
23. Cerhata D, Bauerova A, Ginter E. Determination of ascorbic acid in blood serum using high-performance liquid chromatography and its correlation with spectrophotometric (colorimetric) determination. *Ceska Slov Farm* 1994 Jul; 43 (4):166-8.
24. Tavazzi B, Lazzarino G, Di Pierro D, Giardina B. Malondialdehyde production and ascorbate decrease are associated to the reperfusion of the isolated postischemic rat heart. *Free Radic Biol Med* 1992; 13 (1): 75-8.
25. Tsaknis J, Lalas S, Hole M, Smith G and Tychopoulos V. Rapid high-performance liquid chromatographic method of determining malondialdehyde for evaluation of rancidity in edible oils. *Analyst* 1998, 123 (2), 325-7.
26. Knight JA, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clin Chem* 1988 Dec; 34 (12):2433-8.
27. Drent ML, Popp-Snijders C, Ader HJ, Jansen JB, van der Veen EA. Lipase inhibition and hormonal status, body composition and gastrointestinal processing of a liquid high-fat mixed meal in moderately obese subjects. *Obes Res* 1995 Nov; 3(6): 573-8.
28. Drent ML, van der Veen EA. First clinical studies with orlistat: a short review. *Obes Res* 1995 Nov; 3 Suppl 4:623-5.
29. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21 1998, 1288-94.
30. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:235-42.
31. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE and Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group Obes Res* 8 2000; 49-61.
32. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. For the Orlistat Primary Care Study Group, Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000, 9:160-7.

33. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, Krempf M. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998 Jul 18; 352(9123): 167-72.
 34. Van Gaal LF, Broom JI, Enzi G, Toplak H. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. *Orlistat Dose-Ranging Study Group. Eur J Clin Pharmacol* 1998 Apr; 54 (2): 125-32.
 35. Leonhardt M, Hrupka B, Langhans W. New approaches in the pharmacological treatment of obesity. *Eur J Nutr* 1999 Feb; 38 (1): 1-13.
 36. Prazny M, Skrha J, Hilgertova J. Plasma malondialdehyde and obesity: is there a relationship? *Clin Chem Lab Med* 1999 Nov-Dec; 37 (11-12): 1129-30.
 37. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jan; 86 (1): 355-62.
 38. Beltowski J, Wojcicka G, Gorny D, Marciniak A. The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol* 2000 Dec; 51(4 Pt 2): 883-96.
 39. Moor de Burgos A, Wartnerowicz M, Ziemiński S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr* 1992 Nov; 46 (11): 803-8.
 40. Decsi T, Molnar D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. *J Pediatr* 1997 Apr; 130 (4): 653-5.
-
- Geliş Tarihi:** 15.04.2003
- Yazışma Adresi:** Dr. Yusuf ÖZKAN
Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi
İç Hastalıkları AD,
23200 ELAZIĞ